

Antibiothérapie chez le sujet âgé

L'antibiothérapie est souvent une urgence chez le sujet âgé, mais avec l'âge - et surtout en institution - la flore bactérienne communautaire devient plus résistante, tandis que le risque d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses est majoré. Bien choisir l'antibiotique et la voie d'administration, adapter les doses et prescrire rapidement sont les conditions essentielles d'un bon usage de l'antibiothérapie sur ce terrain.

Pierre Veyssier*

L'antibiothérapie chez le sujet âgé doit répondre aux règles habituelles du bon usage (tableau 1). Son instauration est parfois urgente en raison de la faiblesse des défenses de l'organisme, de l'évolution rapide de l'infection, de son retentissement sur les maladies associées.

En France, 20 % de la population a plus de 60 ans, 3 millions de personnes ont plus de 80 ans ; plus de 15 % de ces personnes sont hospitalisées au moins une fois dans l'année après 60 ans, 31 % après 80 ans, et près d'un tiers des patients vivent en maison de retraite. Chez ces malades aux pathologies et aux traitements nombreux, le traitement anti-infectieux doit prendre en compte les modifications de la pharmacologie, les effets secondaires plus fréquents et les interactions médicamenteuses (tableau 2).

LA PHARMACOLOGIE DES ANTIBIOTIQUES CHEZ LES SUJETS ÂGÉS

Chez le sujet âgé la pharmacologie des antibiotiques est modifiée.¹⁻³

La diminution de l'absorption

La diminution de l'absorption est liée :

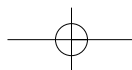
- aux perturbations de la physiologie digestive ;
- au moment de la prise de l'antibiotique, car l'alimentation retarde l'absorption ;
- à l'utilisation fréquente de médicaments anti-acides, anti-H2 et inhibiteurs de la pompe à protons, notamment pour les cyclines et les quinolones.

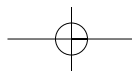
La distribution est modifiée

La distribution des antibiotiques est modifiée chez les personnes âgées :

- car la masse musculaire du sujet âgé est diminuée, surtout lorsqu'il est peu mobile ou grabataire, ce qui peut entraîner une réduction de la diffusion après injection intramusculaire ;
- par diminution du débit cardiaque ;
- du fait de la fréquence de l'hypoalbuminémie (50 % des sujets âgés sont dénutris) ce qui entraîne une augmentation de la fraction libre des antibiotiques, majore le volume de distribution et modifie l'élimination.¹

* Département de médecine interne, Centre hospitalier, B.P. 50029, 60321 Compiègne Cedex. Mél : pveyssier002@ch-compiegne.rss.fr





Antibiotiques chez les sujets âgés

> β-LACTAMES	La réduction des doses n'est pas nécessaire sauf si la clairance de créatinine est inférieure à 30 mL/min
> AMINOGLYCOSIDES	Réduire la posologie et (ou) augmenter la durée des intervalles lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 50 mL/min. Contrôler les dosages sériques. Intérêt de l'administration de la dose quotidienne en 1 ou 2 fois par jour
> MACROLIDES Érythromycine Josamycine Roxithromycine Clarithromycine Azithromycine Télithromycine	Contre-indication relative chez les sujets âgés Quelques effets secondaires. Interaction : contrôler l'effet ou vérifier les dosages sériques de warfarine, théophylline, ciclosporine, digoxine, carbamazépine si association } Risques faibles d'effets secondaires Bien tolérés. Pas d'interaction
> FLUOROQUINOLONES Ciprofloxacine Ofloxacine	Pas de modification posologique Réduction des doses chez les sujets âgés ayant une clairance de créatinine inférieure à 50 mL/min
> GLYCOPEPTIDES Vancomycine Técoplanine	} Contrôler les taux sériques en adaptant les doses à la fonction rénale

Tableau 1

Le métabolisme et l'élimination sont abaissés

La réduction des activités enzymatiques est aggravée par les carences protéiques, minérales, vitaminiques ;^{4,5} cet effet concerne les macrolides, les cyclines, la rifampicine, les quinolones mais son incidence en clinique est modeste.

Facteurs influençant la prescription des antibiotiques chez le sujet âgé

- > Plus de 80 ans, poids faible, pathologies sous-jacentes multiples, impotent ou grabataire
- > État nutritionnel (liaison aux protéines)
- > Clairance de créatinine < 50 mL/min
- > Médications associées
- > Observance
- > Gravité potentielle de l'infection
- > Pathologies sous-jacentes :
 - diminution du débit cardiaque
 - diminution de la fonction rénale
 - insuffisance hépatique
- > Traitements associés :
 - anticonvulsivants, anti-acides et anti-H₂, inhibiteurs de la pompe à protons, théophylline, anticoagulants (antivitamine K)

Tableau 2

Les fonctions hépatiques et rénales sont altérées « physiologiquement » ou du fait de pathologies associées. La diminution de l'élimination rénale doit être prise en compte pour l'utilisation des β-lactamines, des aminosides, des glycopeptides, et de l'ofloxacine.

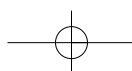
LES EFFETS SECONDAIRES SONT PLUS FRÉQUENTS

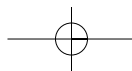
Les modifications pharmacologiques et les fréquentes interactions médicamenteuses favorisent la survenue d'effets secondaires chez les sujets âgés.

Les plus fréquentes sont :

- les manifestations allergiques des β-lactamines et des sulfamides ;
- l'ototoxicité des aminosides ;
- la néphrotoxicité des aminosides et des glycopeptides (pouvant être évitée par une utilisation très limitée et une adaptation des doses à la clairance de la créatinine) ;
- les neuropathies périphériques des furanes et de l'isoniazide ;
- les crises convulsives dues aux β-lactamines lorsque les doses sont augmentées en raison de la moindre sensibilité de certains germes ;
- la toxicité hépatique des macrolides, et les troubles digestifs (nausées, diarrhée, douleurs abdominales) de l'association amoxicilline-acide clavulanique.

Les modifications de la flore digestive par les antibiotiques





MIEUX PRESCRIRE LES ANTIBIOTIQUES SUJET ÂGÉ

entraîne une colonisation à bacilles gram-négatifs ou à levures, favorise la survenue de colite à *Clostridium difficile*,^{2,6} et d'une hypoprothrombinémie par carence en vitamine K¹ (β-lactamines).

Les antibiotiques les mieux tolérés chez les personnes âgées sont les β-lactamines et les macrolides. L'utilisation des fluoroquinolones doit être raisonnée, car elles peuvent entraîner plus fréquemment, chez le sujet âgé, une photosensibilité, des douleurs musculaires et articulaires, des tendinopathies avec parfois rupture tendineuse favorisée par la corticothérapie,^{6,7} des manifestations neurologiques centrales (insomnie, troubles psychiques, céphalées, vertiges [dans 8 % des cas]), des troubles digestifs (3 à 6 %), un allongement de l'espace QT avec risque de torsades de pointes (lévofloxacine, moxifloxacine), en cas d'antécédents cardiaques ou d'associations médicamenteuses (neuroleptiques, antiarythmiques...)⁸.

LE RISQUE D'INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES EST MAJORÉ

Les macrolides « anciens » (érythromycine) et la tétracycline allongent l'espace QT⁸ en cas d'utilisation simultanée d'antihistaminiques H1 et de cisapride.

Les anti-acides, le fer et le zinc diminuent l'absorption des fluoroquinolones, des cyclines et des macrolides à 14 carbones.¹

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angio-

CE QUI EST NOUVEAU

- L'évolution de l'écologie bactérienne avec l'apparition de souches résistantes chez les sujets vivant en établissement de long séjour : 8 à 15 % des entérocoques et 15 à 30 % des bacilles gram-négatifs, 30 % des staphylocoques.
- La nécessité d'utiliser les fluoroquinolones de façon raisonnée et de diffuser la vaccination antipneumococcique.

Pierre Dellamonica

tensine interagissent avec les transporteurs digestifs des β-lactamines.

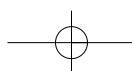
Les anti-inflammatoires augmentent l'affinité des récepteurs pour les fluoroquinolones, ce qui majore le risque neurologique.

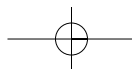
La rifampicine est inductrice enzymatique et diminue l'activité des azolés, des inhibiteurs calciques. Certains antibiotiques (macrolides anciens, quinolones) sont inhibiteurs et modifient l'activité des théophyllines, de la warfarine, de la carbamazépine, ce qui n'est pas le cas des fluoroquinolones les plus récentes (lévofloxacine, moxifloxacine), des nouveaux macrolides (clarithromycine, azithromycine, dirithromycine) et des kétolides (télithromycine).

Traitement empirique chez le sujet âgé de plus de 65 ans (+ facteurs de risques)

TRAITEMENT	
> Pneumonie communautaire acquise à l'hôpital en long séjour	amoxicilline, amoxicilline -acide clavulanique, macrolides, kétolides C3G ou piperacilline-tazocilline ou fluoroquinolones C3G +/- fluoroquinolones +/- azolés
> Surinfection bronchite chronique obstructive Infections peu fréquentes - VEMS entre 35 et 80 % Infections fréquentes - VEMS < 35 %, hypoxie de repos	amoxicilline, pristinamycine, macrolides, télithromycine amoxicilline-acide clavulanique, C3G orales, quinolones anti-pneumococciques (lévofloxacine, moxifloxacine) ciprofloxacine
> Infection urinaire non compliquée compliquée, sonde	quinolones C3G, piperacilline-tazocilline, fluoroquinolones
> Peau et parties molles Érysipèle Pied diabétique Escarres	amoxicilline C2 - C3G, piperacilline-tazobactam clindamycine ou métronidazole + C3G

Tableau 3 C2G, C3G : céphalosporine de 2^e et 3^e génération ; VEMS : volume expiratoire maximal par seconde.





LES GRANDES RÈGLES DE PRESCRIPTION

Choisir l'antibiotique

Le choix de l'antibiotique doit tenir compte de la pathologie, des germes les plus souvent en cause, et des caractéristiques de cinétique et de tolérance des molécules disponibles (tableaux 3 et 4). La flore bactérienne communautaire chez les personnes âgées devient progressivement plus résistante ; la sensibilité de certains germes (colibacilles, staphylocoques, etc.) diminue et devient proche de la sensibilité des souches rencontrées à l'hôpital. En établissement de long séjour, 8 à 15 % des entérocoques et 15 à 30 % des bacilles gram-négatifs sont résistants ; ^{9, 10} 30 % des staphylocoques sont résistants à la méticilline.

Les antibiotiques utilisables chez les personnes âgées sont nombreux (tableau 1). Les céphalosporines de 3^e génération administrables par voie parentérale ont, pour la plupart, une élimination urinaire, en dehors de la ceftriaxone qui a une élimination biliaire, ce qui permet de l'utiliser à des doses non modifiées en cas d'altération de la fonction rénale.

La pipéracilline-tazobactam (voie intraveineuse) peut trouver sa place dans les pneumonies du sujet âgé institutionnalisé.

Les macrolides les plus récents sont mieux tolérés que les macrolides anciens, les demi-vies plus longues autorisent des traitements plus courts. ¹¹ La clarithromycine peut être proposée dans l'infection respiratoire communautaire du sujet âgé, de même que les kétolides (Afssaps 2001, révision 2003). ¹²

Les aminosides sont rarement utilisés chez le sujet âgé. Dans les infections sévères, ils peuvent être associés pendant quelques jours sous réserve du contrôle des concentrations sériques.

Les fluoroquinolones sont bien absorbées. Elles sont éliminées par voie rénale (ofloxacin, lévofloxacin) mais aussi, pour la péfloxacin, la ciprofloxacine, la moxifloxacine, par voie hépatique. En pathologie respiratoire, elles sont indiquées en cas de surinfection de bronchite chronique ou dans les pneumopathies communautaires en 2^e intention, et en association possible dans les pneumonies survenant à l'hôpital ou chez les malades vivant en institution. ^{11, 12}

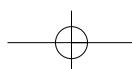
Prescrire rapidement

Le traitement antibiotique doit débiter rapidement chez le sujet âgé. En pathologie respiratoire ou abdominale, chez le sujet en mauvais état physique et neuro-psychique ou en cas d'infection nosocomiale, il doit être actif sur les bacilles gram-négatifs. Dans les pneumonies

Pharmacocinétique et posologie de quelques antibiotiques chez les sujets âgés

ANTIBIOTIQUE	DOSE USUELLE	1/2 VIE (h)	1/2 VIE (h) SI CLAIRANCE < 30 mL/min	POSOLOGIE CHEZ LE SUJET ÂGÉ AVEC FONCTION RÉNALE DÉGRADÉE CLAIRANCE < 50 mL/min
amoxicilline	1 g/8 h	0,5	6 à 20	500 mg /8 h
amoxicilline-acide clavulanique	1 g/8 h	1 à 1,2	7,5 à 20	500 mg /8 h
céfuroxime	250 mg/12 h	1 à 2	15 à 20	250 mg /12 h
ceftriaxone	1 g/24 h	5,4 à 10,9	12 à 15	500 à 1 000 mg /24 h
céfoxitine	1 à 2 g/8 h	0,7 à 1,1	12 à 22	500 mg /12 h
ceftazidime	1 à 2 g/8 h	1,4 à 2	16 à 25	1 g/12 h
imipenem	500-1 000 mg/8 h	0,8 à 1,2	2,5 à 3,7	500 mg /12 h
sulfaméthoxazole-triméthoprime	800 mg/160 mg/12 h	8 à 13	+ 24	400 mg /80 mg /12 h
ciprofloxacine	500 mg /12 h	3 à 4,8	4,5 à 12	250 mg /12 h
ofloxacin	200 mg /12 h	4,5 à 7	16 à 24	200 mg /24 h
lévofloxacine	500 mg/24 h	2	6	250 mg /24 h
métronidazole	500 mg /8 h	6 à 8	6 à 8	500 mg /12 h
clarithromycine	500 mg /12 h	5 à 7	15 à 20	250 mg /12 h
azithromycine	250 mg /24 h	48	48	250 mg /24 h
érythromycine	250 mg /6 h	1,5 à 2	6	250 mg /8 h
télithromycine	800 mg /24 h	2	10	800 mg/24 h

Tableau 4



MIEUX PRESCRIRE LES ANTIBIOTIQUES SUJET ÂGÉ

communautaires du sujet âgé à risque, l'amoxicilline-acide clavulanique est préférable à l'amoxicilline en 1^{re} intention. Dans l'infection urinaire symptomatique, l'antibiotique est adapté au germe habituellement en cause : *Escherichia coli*, staphylocoque, entérocoque. L'association de métronidazole ou de clindamycine se discute dans les infections sévères au cours desquelles des bactéries anaérobies peuvent avoir un rôle. Dans les infections nosocomiales graves, le choix peut se faire entre l'association

β -lactamines et aminosides (ou fluoroquinolones), et les associations ticarcilline-acide clavulanique ou pipéracilline-tazobactam.

Choisir la voie d'administration

En cas d'infection grave, la voie intraveineuse, qui permet d'obtenir rapidement une concentration et une bactéricidie efficace, est recommandée. La voie sous-cutanée peut être utilisée dans certains cas (ceftriaxone, aminosides), notamment chez les sujets grabataires. À domicile, le traitement parentéral peut être mis en œuvre par voie intramusculaire et relayé rapidement par la voie orale. L'administration par voie orale doit se faire à distance des repas afin d'améliorer l'absorption.

Adapter les doses

L'adaptation doit tenir compte de l'état nutritionnel et principalement de l'hypoalbuminémie, de la fonction rénale (clairance de la créatinine [tableau 4]) et des interactions médicamenteuses.^{1,4} Elle est guidée par la réalisation des dosages d'antibiotiques : aminosides et glycopeptides (vancomycine, téicoplanine) pour vérifier que les concentrations plasmatiques sont thérapeutiques et non toxiques, notamment en situation aiguë modifiant les conditions hémodynamiques et donc la pharmacocinétique des molécules.

Chez les sujets très âgés, on peut être amené à diminuer la posologie quotidienne. Il est rare de devoir administrer plus de toutes les 12 heures les céphalosporines parentérales, l'imipenem, et rarement plus de 3 fois par jour les céphalosporines orales, les amino-pénicillines orales ou parentérales.

L'antibiothérapie interagit avec les autres médicaments (théophylline, digoxine, carbamazépine), il est donc utile d'en réaliser le dosage et de surveiller l'INR (*international normalized ratio*) chez les patients sous antivitamine K.

CONCLUSION

L'utilisation des antibiotiques chez les sujets âgés a certaines particularités liées essentiellement aux modifications physiologiques ou pathologiques de l'organisme, aux thérapeutiques associées. Des précautions sont nécessaires afin d'être efficace et d'éviter des effets iatrogènes. La prévention ne doit pas être négligée, tant en matière d'hygiène, notamment chez les sujets vivant en institution, qu'en ce qui concerne la vaccination (antigrippale et antipneumococcique). ■

POUR LA PRATIQUE

- Les sujets âgés sont particulièrement susceptibles de contracter des infections, et souvent traités par les antibiotiques, ce qui favorise la sélection de bactéries résistantes qui peuvent diffuser dans l'environnement, surtout en institution. L'antibiothérapie doit répondre à des paramètres particulièrement précis concernant l'indication, le choix de la molécule, la voie d'administration, la dose, la durée de traitement, le risque d'interactions médicamenteuses, et d'effets toxiques souvent en rapport avec l'altération de l'élimination, essentiellement rénale. Un diagnostic précis, documenté microbiologiquement en cas d'infection systémique, urinaire et si possible pulmonaire, est donc indispensable. Le choix des molécules, la durée des traitements ont fait l'objet de recommandations officielles et actualisées par l'Afssaps.
- Compte tenu de la sensibilité du sujet âgé à l'infection, le traitement doit être débuté le plus tôt possible, dès les prélèvements réalisés, sans en attendre les résultats. La voie d'administration dépend de la capacité du patient à prendre un traitement per os et de la gravité de l'infection.
- La dose est fonction des possibilités d'élimination soit urinaire, évaluée par la clairance de la créatinine (aminosides, ofloxacine, lévofloxacine, vancomycine), soit hépatique.
- Les sujets âgés reçoivent de nombreux traitements, les interactions médicamenteuses sont fréquentes : macrolides, azolés et antivitamines K, théophylline, digoxine, carbamazépine. Une surveillance attentive est donc indispensable, notamment pour les antibiotiques susceptibles de provoquer un allongement de l'espace QT (moxifloxacine, télitromycine).
- Les β -lactamines restent les antibiotiques de choix. Les fluoroquinolones antipneumococciques ont une place de seconde intention, à condition de bien connaître le risque de tendinopathie et la nécessaire adaptation posologique à la clairance de la créatinine pour l'ofloxacine et la lévofloxacine.
- La prévention par les vaccinations antigrippales et antipneumococciques devrait limiter certains risques d'infection bactérienne.

Pierre Dellamonica

SUMMARY Antibiotics in elderly

The management of antibiotherapy in elderly patients is a unique and challenging problem. Old patients often suffer more serious complications of infection, more serious adverse events and drug interaction with drug therapy. The choice of antibiotherapy must also take into account the evolution of bacterial ecology. About one third of persons older than 80 and a higher proportion of elderly disabled patients reside in long term care facilities. And now, bacterial flora in institutions remains intermediate between that of community acquired infections and the more antibiotic resistant hospital flora.

Rev Prat 2003 ; 53 : 1566-71

RESUMÉ Antibiothérapie chez le sujet âgé

L'usage de l'antibiothérapie chez les personnes âgées est un problème difficile. Lors des infections, les complications sont plus sévères. Les effets secondaires des antibiotiques, favorisés par les interactions médicamenteuses sont plus fréquents et plus lourds de conséquences. Le choix de l'antibiothérapie doit prendre en compte l'évolution de l'écologie bactérienne. Près d'un tiers des patients de plus de 80 ans et une proportion plus élevée de sujets âgés handicapés vivent en institution, la flore bactérienne y est intermédiaire entre celle des infections communautaires et celle plus résistante de l'hôpital.

RÉFÉRENCES

1. Veyssier P. Pharmacocinétique chez les sujets âgés. *Rev Geriatr 1994 ; 19 : 19-34.*
2. Yoshikawa TT, Nounan DC. Treatment of infection in elderly patients. Antimicrobial therapy 1. *Med Clin North Am 1995 ; 79 : 651-61.*
3. Rajagopalan S, Yoshikawa TT. Antimicrobial therapy in the elderly. Antibiotic therapy 2. *Med Clin North Am 2001 ; 85-1 : 133-47.*
4. Zazzo VF. Dénutrition, obésité et antibiothérapie 21. In: Ricai. B. Rouveix, JB Decazes (eds). *Paris : EDK, 2001 : 53-64.*
5. Lesourd BM. Protein undernutrition as a major cause of decreased immune function in the elderly. Clinical and functional implications. *Nutr Rev 1995 ; 53 : 586-94.*
6. Cunha BA. Antibiotic side effects. Antibiotic therapy 2. *Med Clin North Am 2001 ; 85-1 : 149-85.*
7. Veyssier P. Tolérance des Quinolones. *Med Mal Infect 2001 ; 30 : 660-4.*
8. Owens RC, Ambrose PG. Torsade de pointe associated with fluoroquinolones. *Pharmacotherapy 2002 ; 22 : 663-72.*
9. Yoshikawa TT. Antimicrobial resistance and aging. Beginning of the end of the antibiotic era. *J Am Geriatr Soc 2002 ; 50 : S226-S229.*
10. Nounan DC. Management of antibiotic resistant bacteria. *J Am Geriatr Soc 2002 ; 50 : S242-S246.*
11. Agence du Médicament. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante : infections ORL et respiratoires basses. Recommandations. *Presse Med 1999 ; 28 : 542-4.*
12. AFSSAPS. Antibiothérapie dans les infections respiratoires basses. Recommandations 2001, actualisation 2003.

Mieux prescrire les antibiotiques : le répertoire

ASSOCIATIONS, ORGANISMES, SITES...

■ **La Fédération nationale des associations de victimes d'erreurs médicales et d'infections hospitalières**, FNAVEM, (12, rue de l'Abbé de l'Épée, 75005 Paris ; tél. : 01 43 25 30 85), regroupe les associations et agit au niveau des pouvoirs publics pour renforcer la sécurité et la transparence ; elle conseille et aide les malades.

■ **L'Association nationale pour la meilleure indemnisation des victimes d'accidents corporels**, ANMIVAC, (BP 1117, 29000 Quimper ; tél. : 02 98 64 99 83), informe et accompagne dans leurs démarches les victimes d'accidents corporels. Elle assure une permanence téléphonique 24 heures sur 24 au 06 88 42 90 01.

■ **Lutte, information, étude des infections nosocomiales**, LIEN, (BP 236, 91943 Courtabœuf ; tél. : 01 69 07 26 26) est une association qui aide les victimes d'infections contractées dans une clinique ou un hôpital (conseils d'experts, assistance juridique...). Le LIEN est membre du Collectif inter-associatif sur la santé, CISS. Sur son site www.association-lien.org la phrase mise en exergue donne le ton : *Faute avouée est à moitié pardonnée.*

■ Une 3^e édition du **Guide d'antibiothérapie** est mise en ligne par le CHU de Rennes (<http://www.med.univ-rennes1.fr/antibio>) : tous les liens sont regroupés sur la page d'accueil ; vous saurez tout sur les antibiotiques, sur telle ou telle molécule, du

prix à la pharmacocinétique en passant par les doses chez l'insuffisant rénal, les consensus nationaux et même les budgets de consommations du CHRU de Rennes ! Ce site est complet, clair et très simple d'utilisation.

L'ASSURANCE MALADIE

www.ameli.fr
Sur le site ameli de l'Assurance Maladie, cliquer sur « assuré », puis « votre santé », vous avez alors accès au programme *Bon usage des antibiotiques* et en cliquant sur la ligne du bas « Découvrez en détails le programme d'action mené par l'Assurance Maladie » à toute la documentation prévue pour la campagne « **Les antibiotiques, c'est pas automatique** ». Cette campagne est efficace : les premiers résultats d'une étude menée par la CNAMTS

et l'Institut Pasteur démontrent, sur un an, une baisse notable des prescriptions d'antibiotiques (v. le dossier de presse, rubrique « espace presse »).

INVS

www.invs.sante.fr

Dans le but de réduire l'usage inapproprié des antibiotiques et de combattre la résistance bactérienne observée dans les infections respiratoires de l'enfant, le Groupe d'étude et de prévention des infections de l'enfant (GEPIE) a lancé la campagne « **Antibios quand il faut** » (1999-2005) dans les Alpes-Maritimes. L'INVS a contribué à la promotion de cette campagne et réalisé une première évaluation en 2001 ; le rapport est téléchargeable sur le site (www.invs.sante.fr/publications/default.htm).